



УДК 616.155.14-07-08

Ошибки диагностики и лечения мегалобластных анемий

А.В. КОСТЕРИНА, А.Р. АХМАДЕЕВКазанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань**Костерина Анна Валентиновна**ассистент кафедры госпитальной терапии КГМУ
320111, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 36а, кв. 22
тел. 8-917-273-77-68, e-mail: avakost@mail.ru

Мегалобластоз — понятие универсальное, нарушение созревания ядра наблюдается во всех быстро делящихся клетках. В основе патогенеза лежит нарушение синтеза ДНК. В статье рассматриваются патофизиология, этиология, клиника и лечение мегалобластных анемий. Рассматриваются частые ошибки.

Ключевые слова: мегалобластные анемии, мегалобластоз, кобаламин, фолат, гиперсегментированные нейтрофилы, макроovalocytes.

Diagnostic and treatment failures of megaloblastic anemia

A.V. KOSTERINA, A.R. AKHMADEEVKazan State Medical University
Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Megaloblastosis is a universal concept, the dysmaturity of nucleus is observed in all rapidly cycling cells. Pathogenesis is based on a violation of DNA synthesis. The article discusses the pathophysiology, etiology, clinical picture and treatment of megaloblastic anemia. Common mistakes are discussed.

Key words: megaloblastic anemia, megaloblastosis, cobalamin, folate, hyperlobated neutrophils, macroovalocytes.

Наиболее часто встречающиеся ошибки при лечении анемического синдрома — неоправданное назначение препаратов железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты [1]. Мы остановимся на ошибках диагностики и лечения мегалобластных анемий.

Мегалобластные анемии — гетерогенная группа нарушений, имеющих общие морфологические особенности. Мегалобластоз — понятие универсальное, нарушение созревания ядра наблюдается во всех быстро делящихся клетках организма, например, клетках слизистой ЖКТ или слизистой матки [2].

Этиология мегалобластной анемии разнообразна. Самые частые причины — дефициты фолата и кобаламина (витамина В₁₂). Из причин дефицита кобаламина наиболее частые — пернициозная анемия (ПА), нарушение всасывания кобаламина в терминальном отделе подвздошной кишки и влияние препаратов (цитостатики). Дефицит фолата бывает чаще из-за неправильного питания (отсутствие сырых овощей в диете), при беременности и применении препаратов с антифолатным действием (метотрексат, 6-меркаптопурин, антиретровирусные препараты и др.). Миелопролиферативные

заболевания и вирусные инфекции (например, ВИЧ), нарушая синтез ДНК, также могут привести к мегалобластозу. Многие химиотерапевтические, противосудорожные препараты (фенитоин), противозачаточные средства могут вызывать мегалобластоз.

Молекулярная основа мегалобластоза — нарушения синтеза и сборки ДНК. Несмотря на всю имеющуюся информацию, биохимические пути полностью не поняты. Это особенно относится к кобаламин-связанной нейропатии, которая может существовать независимо от гематологических изменений. Недавние исследования доказали, что дефицит фолиевой кислоты также может вызывать неврологические нарушения [3].

Признак мегалобластной анемии — неэффективный эритропоэз, о чем свидетельствует эритроидная гиперплазия в костном мозге, уменьшение ретикулоцитов на периферии, повышение ЛДГ и непрямого билирубина. Данные лабораторные показатели — следствие внутрикостного разрушения хрупких и неправильно сформированных эритроидных предшественников.

Люди не могут синтезировать кобаламин и фолиевую кислоту, поэтому зависят от поступления этих ве-



ществ с пищей. Кобаламин связывается с внутренним фактором (ВФ), и всасывается в терминальном отделе подвздошной кишки. После всасывания кобаламин присоединяется к другому белку, транскобаламину II, и транспортируется к участкам хранения. Нарушения на любом этапе транспорта могут привести к дефициту. В организме содержится значительное количество кобаламина; это объясняет, почему протекают годы, прежде чем развивается его дефицит [3].

Хотя всасывание и транспорт фолиевой кислоты сложны, на этих этапах редко возникают нарушения, чаще дефицит вызван диетическим недостатком. Запас фолата в организме небольшой, поэтому дефицит может развиваться в течение нескольких месяцев после прекращения приема фолата с пищей. Дефицит фолиевой кислоты может возникать у пациентов с целиакией, болезнью Крона, лимфомой тонкого кишечника, амилоидозом, поражением тонкого кишечника при системной склеродермии.

В последнее время стали выделять связанную с пищей мальабсорбцию кобаламина (СПМК). При этом состоянии кобаламин в достаточном количестве поступает с пищей в желудок, но отделение его от пищи и всасывание не происходят. Нужно заметить, что, согласно литературным данным, СПМК встречается намного чаще, чем диагностируется. Причина низкой диагностики в отсутствии чувствительного и специфичного теста для этой патологии. В США до 2003 года практиковался тест Шиллинга, но из-за высокой стоимости и отказа страховых компаний оплачивать его от этого теста отказались.

В тесте Шиллинга сначала кобаламин изолированно принимался на голодный желудок, затем кобаламин вместе с ВФ, и, если требовалось исключить СПМК, все смешивалось вместе с пищей. Отсутствие всасывания до добавления ВФ означает пернициозную анемию (ПА), нарушения всасывания после добавления ВФ — заболевания тонкого кишечника, отсутствие всасывания кобаламина, смешанного с пищей, — СПМК.

При СПМК клинические проявления дефицита кобаламина развиваются намного медленнее, чем при пернициозной анемии, так как всасывание кобаламина из желчи сохраняется.

Ряд авторов указывают на положительную клиническую динамику СПМК после лечения антибиотиками, направленными против *H. pylori* [4]. Этот вид СПМК считают связанным с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, но не надо забывать, что большинство пациентов, инфицированных *H. pylori*, не имеют клинических и биохимических проявлений дефицита кобаламина. Данные требуют дальнейшего изучения [5].

Частота ПА — 0,25-0,5 случая на 1000 человек старше 60 лет. Другие формы мегалобластоза редки. Люди белой расы болеют ПА в несколько раз чаще, чем люди азиатской и афроамериканской расы.

Жалобы при мегалобластной анемии, на которые редко обращают внимание:

- боли в языке и ротовой полости;
- изменение походки, потеря памяти, парестезии в пальцах рук и, прежде всего ног;
- нарушения зрения;
- обращения к психиатру;
- диарея.

Особенности питания и предыдущее лечение требуют детализации при сборе анамнеза. Диетический недостаток — самая частая причина дефицита фолата [6]. Типичный пациент — пожилой человек, диета которого бедна сырыми овощами и фруктами, или который готовит пищу в большом количестве воды с чрезмерной высокой температурой. Также важно регистрировать все

препараты, которые принимает пациент (метотрексат, 6-меркаптопурин, антиретровирусные препараты).

ПА — аутоиммунное заболевание, может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона, гипопаратиреоидизм, аутоиммунная гемолитическая анемия).

Оперированный желудок или тонкий кишечник predisполагают к развитию дефицита кобаламина. При тотальной гастрэктомии 3-5 лет, при частичной гастрэктомии приблизительно 12 лет проходят до развития дефицита кобаламина. После хирургического вмешательства возможно развитие синдрома слепой петли.

Синдром Золлингера — Эллисона может вызвать мегалобластоз, т.к. избыток соляной кислоты делает невозможным активацию панкреатических ферментов, действие которых необходимо, чтобы кобаламин освободить от связи с г-фактором (содержится в слюне) до того, как он соединился с ВФ. Разделка и/или поедание сырой рыбы в прошлом требует исключения инвазии солитером (лентецом широким).

Пациентам с псориазом и экфолиативным дерматитом фолат требуется дополнительно из-за повышенного слушания эпидермальных клеток. При полном парентеральном питании и гемодиализе развивается дефицит фолата, потому что фолат теряется в жидкости диализата. Известно, что мегалобластоз наблюдается у людей с алкоголизмом из-за дефицита фолата вследствие конкуренции алкогольдегидрогеназы с фолатом. Дефицит фолата развивается у младенцев при вскармливании козьим молоком (низкое содержание фолата) и некоторыми синтетическими смесями.

Объективные данные. Кроме симптомов, относящихся к анемическому синдрому (одышка, тахикардия, слабость и др.), могут наблюдаться симптомы, характерные только для мегалобластных анемий. Кожа бледная с лимонно-желтым оттенком из-за сочетания снижения гемоглобина с увеличением непрямого билирубина, возможна гиперпигментация кожи и депигментация волос из-за увеличенного синтеза меланина. Характерны гладкий язык из-за сглаживания сосочков, явления глоссита. У ряда больных наблюдается гепатолиенальный синдром.

Психоневрологические признаки дефицита кобаламина: периферическая нейропатия, неправильная походка, потеря баланса, потеря проприорецепции и вибрации, слепота из-за атрофии зрительного нерва, потеря памяти, психические нарушения (депрессии). Психоневрологические осложнения дефицита фолата обычно ограничиваются раздражительностью.

Пациенты с ПА могут иметь признаки других аутоиммунных нарушений (аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона, гипопаратиреоидизм, аутоиммунная гемолитическая анемия).

Лабораторные данные. Эритроциты — больше по размеру, овальные и имеют большее ядро по отношению к цитоплазме по сравнению с нормальными эритроцитами. Нейтрофилы — гиперсегментированные (5 и больше долек в ядре), в мегалобластах костного мозга отстают созревание ядра на фоне нормально созревающей цитоплазмы. Обычно наблюдается макроцитарная анемия, тромбоцитопения, снижение ретикулоцитов. Средний объем эритроцита от 100-150 фл и более.

Макроцитоз может быть замаскирован наличием таласемии или дефицита железа (анемия станет нормоцитарной). Однако гиперсегментация нейтрофилов может сохраниться.

ЛДГ очень удобный тест для определения гемолиза, снижение ЛДГ говорит о положительной динамике и эффекте терапии. Отношение фракций ЛДГ 1 (LDH1) и

ЛДГ 2 (LDH2) повышено, с LDH1/ LDH2 ≥ 1 . Обязательно нужно исследовать железо сыворотки и ферритин, так как лечение мегалобластной анемии замедлится из-за недостатка железа.

Исследование уровня кобаламина крови должно быть проведено как можно раньше; если это невозможно по техническим причинам, сыворотку нужно заморозить до момента проведения теста. Ложно завышенный уровень кобаламина бывает при миелопролиферативных заболеваниях, врожденных аномалиях обмена кобаламина, после использования закиси азота. Ложно низкие значения кобаламина бывают при дефиците фолата или железа, у вегетарианцев, при употреблении высоких доз аскорбиновой кислоты, у беременных женщин, при врожденном дефиците транскобаламина I.

Также нужно определять уровень фолиевой кислоты, так как низкий уровень фолата снижает уровень кобаламина. Уровни метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке повышаются при дефиците кобаламина, ложно завышенные значения этих показателей появляются при почечной недостаточности.

Антитела к париетальным клеткам желудка определяют редко, тест положителен у 90 % пациентов с ПА. Однако, этот тест положителен и при других аутоиммунных нарушениях (тест с хорошей специфичностью, но низкой чувствительностью).

Антитела к ВФ определяют крайне редко. Используются измерение гастрилина и пепсиногена I (тест с хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью).

Исследование костного мозга лучше проводить на ранних этапах диагностики для исключения миелодисплазии, и до назначения лечения, так как костный мозг меняется в течение 24 часов от начала лечения. Костный мозг гиперклеточен. Увеличение эритроидного роста проявляется изменением миелоидно-эритроидного отношения. Эритроидные предшественники при мегалобластическом кроветворении больше по размеру и имеют отстающее в созревании ядро. Цитоплазматическое созревание нормальное, могут наблюдаться тельца Хауэлл — Джолли в цитоплазме [7].

Лечение

Дефицит кобаламина редко требует немедленного лечения и позволяет провести в течение нескольких дней диагностические исследования. Длительно, месяцами, существующая анемия приводит к развитию компенсаторных механизмов. Даже пожилые пациенты с гемоглобином 50 г/л не тяжело переносят это состояние. Немедленного назначения кобаламина парентерально требуют тяжелые неврологические нарушения (выраженный сенсорный дефицит и нарушения походки), т.к. возможны необратимые изменения. Немедленное переливание эритроцитарной массы требуется только при симптомах ишемии миокарда, головного мозга или угрозе развития сердечной недостаточности. Необоснованное переливание эритроцитарной массы может усилить гемолиз, так часто наблюдающийся при V_{12} -дефицитной анемии.

Российские рекомендации по лечению V_{12} -дефицитной анемии: ежедневное введение цианокобаламина в дозе 500-1000 мкг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем по 500 мкг ежедневно, после нормализации картины крови препарат вводят 1 раз в месяц 500 мкг с профилактической целью.

Американские источники рекомендуют следующее: при тяжелых формах цианокобаламин (1000 мкг) назначается парентерально ежедневно в течение 2 недель, затем 1 раз в неделю до нормализации гема-

токрита, затем 1 раз в месяц пожизненно. Эта доза является большой, но это оправдано в большинстве случаев, т.к. 250 мкг откладывается в депо. Пациенты с неврологическими осложнениями должны получить цианокобаламин в дозе 1000 мкг (иногда больше) каждый день в течение 2 недель, затем 1 раз каждые 2 недели в течение 6 месяцев, и ежемесячно — всю жизнь.

Пероральную форму кобаламина (1000 мкг) можно назначать пациентам с гемофилией. Можно начинать лечение с парентерального кобаламина с переходом на пероральный [8].

Терапия кобаламином иногда требуется у пациентов с пограничным значением кобаламина в сыворотке и незначительными неврологическими нарушениями. Таким пациентам достаточно 50 мкг перорального цианокобаламина ежедневно. При использовании инъекционных форм кобаламина чаще наблюдаются аллергические реакции, требующие назначения антигистаминных или стероидных препаратов.

Ряд авторов рекомендуют введение препаратов калия во время лечения кобаламином, так как калий потребляется вновь образованными эритроцитам и возможно развитие гипокалиемии. Трансфузии жидкостей следует ограничить во время введения кобаламина.

Рекомендованные в настоящее время добавки фолиевой кислоты беременным и пожилым привели к снижению дефицита фолиевой кислоты. Профилактическую дозу фолата (1 мг/день) рекомендуется назначать во время беременности и перинатального периода, при хроническом гемолизе.

В настоящее время добавление фолиевой кислоты рекомендуется для профилактики атеросклероза и тромбозомболических событий, так как фолиевая кислота снижает уровень гомоцистеина крови [9]. Также доказано влияние фолиевой кислоты на женскую и мужскую репродуктивную функцию. Фолат (1-5 мг) назначают перорально.

Ни в коем случае не рекомендуется назначать терапевтическую дозу (1-5 мг/день) фолиевой кислоты, если причина мегалобластоза не ясна. Предлагается назначать физиологическую дозу фолата 100-400 мкг, так как дефицит кобаламина не реагирует на такую дозу, но она приведет к положительной динамике симптомов у пациентов с дефицитом фолата.

Консультации специалистов. Консультация гематолога — если причина макроцитоза неясна, если нет ответа на терапию, при наличии неврологических осложнений. Консультация невропатолога — при наличии неврологических осложнений. Консультация гастроэнтеролога — для исключения ПА, синдрома слепой петли. Диагноз пернициозной анемии требует периодического онкологического обследования пациента из-за повышенного риска развития опухолей желудка.

Диета. Продукты, богатые фолатом: спаржа, брокколи, шпинат, салат, лимоны, бананы, дыня, печень, и грибы. Чтобы предотвращать потерю фолата, пищевые продукты не должны быть приготовлены в большом количестве воды с длительным кипячением. Пациентам, придерживающимся вегетарианской диеты, для предотвращения дефицита кобаламина рекомендовать включать в рацион молочные продукты и яйца.

Несмотря на появления чувства прилива сил в первые 24 часа после введения кобаламина, гематологические изменения начинают исчезать только спустя несколько дней и первым объективным критерием является повышение уровня ретикулоцитов в течение 3-5 дней с пиком через 4-10 дней. При отсутствии повышения уровня ретикулоцитов нужно предположить неправильно поставленный диагноз или сопутствующий дефицит железа.



Повышенные уровни ЛДГ и непрямого билирубина быстро снижаются. Уровень гемоглобина должен повышаться приблизительно на 1 г/л/неделю. Если гемоглобин не повышается приблизительно с такой скоростью и не достигает нормальных цифр в течение 2 месяцев, существует другая причина анемии.

Лейкоциты и тромбоциты обычно восстанавливаются в течение дней нескольких дней от начала терапии, а гиперсегментированные нейтрофилы могут сохраниться в течение 10-14 дней.

Снижение уровня ЛДГ и ретикулоцитоз — превосходные параметры эффективности терапии на ранних этапах. Конечным критерием эффективности лечения является нормализация среднего объема эритроцита (MCV) к 8-й неделе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альпидовский В. К. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. — *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 2, № 6.
2. Carmel R. Efficacy and safety of fortification and supplementation with vitamin B₁₂: biochemical and physiologic effects. — *Food Nutr Bull.* — 2008. — Vol. 29 (suppl.). — P. S177—S187.
3. Chan C. W. J., Liu S. Y. H., Kho C. S. B. et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. — *Int J Lab Hematol.* — 2007. — Vol. 29. — P. 163-171.
4. Dierkes J., Ebert M., Malfertheiner P., Luley C. Helicobacter pylori infection, vitamin B₁₂ and homocysteine: a review. — *Dig Dis.* — 2003. — Vol. 21. — P. 237-244.

Неврологические нарушения начинают меняться через неделю и полностью исчезают через 6—12 недель от начала лечения. К сожалению, обратимость неврологических нарушений не всегда полная. В случае замедления положительной неврологической динамики большинство авторов предлагает применять большие дозы кобаламина.

Пациентам нужно начинать реабилитацию, в частности походки, нарушений мочеиспускания и дефекации. При отсутствии положительной неврологической динамики необходимо измерить уровень фолата крови. Необратимыми считаются неврологические нарушения, не имеющие положительной динамики в течение 6 месяцев. Пациенты после гастрэктомии должны получить пожизненно ежедневно 200-500 мкг цианокобаламина внутримышечно.

5. Carmel R. The disappearance of cobalamin absorption testing: a critical diagnostic loss. — *J Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 2481-2484.

6. Antony A. C. Vegetarianism and vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. — *Am J Clin Nutr.* — 2003. — Vol. 78. — P. 3-6.

7. Reynolds E. Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system. — *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 949-960.

8. Carmel R., Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and sub-clinical cobalamin deficiency: advances and controversies. — *Curr Hematol Rep.* — 2006. — Vol. 5. — P. 23-33.

9. Carmel R., Green R., Rosenblatt D. S., Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. — *Hematology.* — 2003. — P. 62-81.